

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

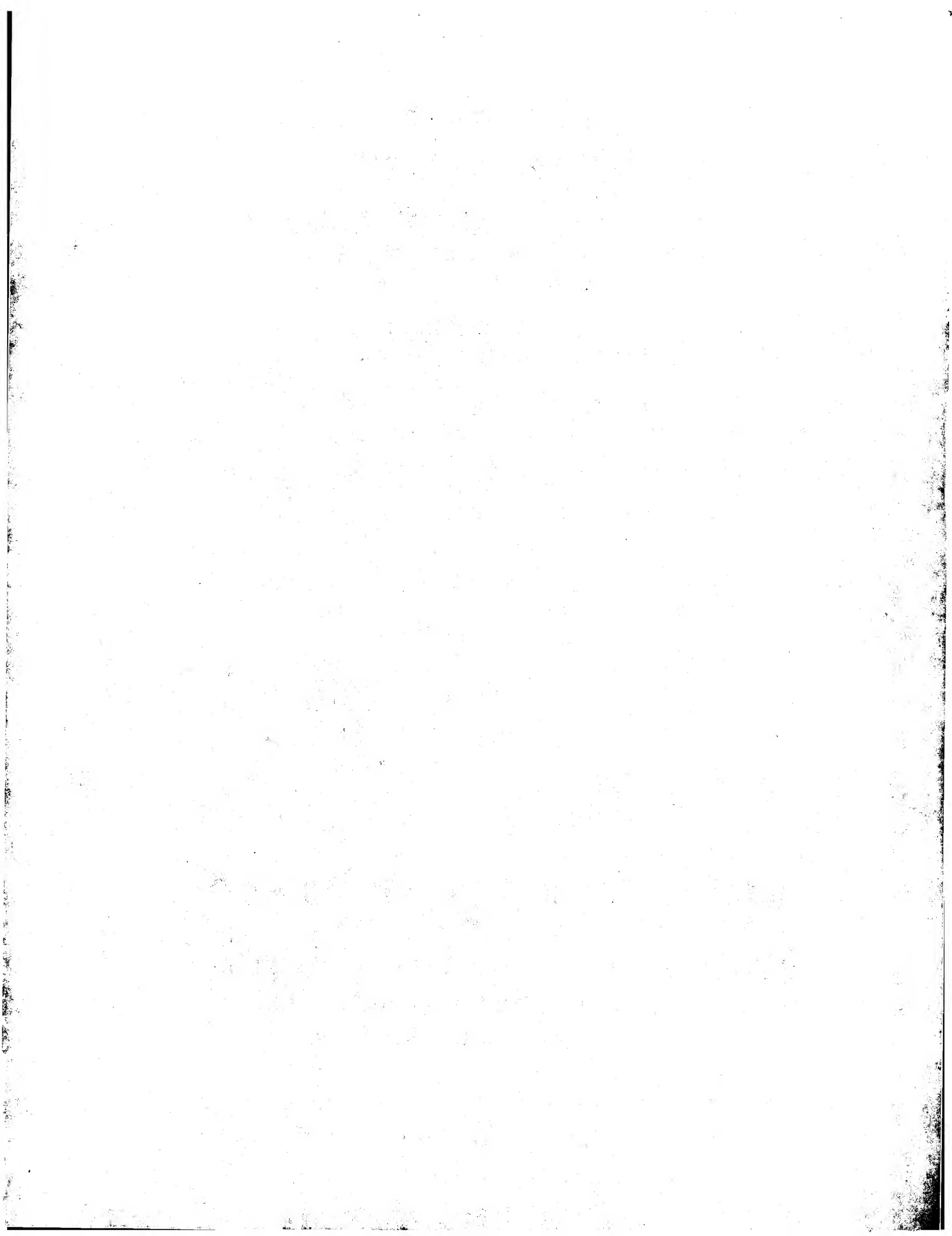
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: **84110732.9**

22 Anmeldetag: **08.09.84**

61 Int. Cl.⁴: **C 07 D 471/04**
C 07 D 491/20, C 07 D 495/20
C 07 D 217/02, C 07 D 217/04
C 07 D 217/14, C 07 C 131/00
A 61 K 31/47

30 Priorität: **21.09.83 DE 3333994**

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
08.05.85 Patentblatt 85/19

84 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

71 Anmelder: **Troponwerke GmbH & Co. KG**
Berliner Strasse 156
D-5000 Köln 80(DE)

72 Erfinder: **Boltze, Karl-Heinz, Dr.**
Ackerstrasse 8
D-5231 Borod(DE)

72 Erfinder: **Davies, Margaret A., Dr.**
Thebäerstrasse 80
D-5000 Köln 30(DE)

72 Erfinder: **Junge, Bodo, Dr.**
Spieckern 23
D-5600 Wuppertal 23(DE)

72 Erfinder: **Schuurman, Teunis, Dr.**
Starenweg 17
D-5063 Overath(DE)

72 Erfinder: **Traber, Jörg, Dr.**
Löwenburgstrasse 12
D-5204 Lohmar 21(DE)

74 Vertreter: **Adrian, Albert, Dr. et al,**
c/o BAYER AG Konzernverwaltung RP Patentabteilung
D-5090 Leverkusen 1, Bayerwerk(DE)

54 **Neue Pyridoindolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung.**

57 Die vorliegende Erfindung betrifft neue Pyridoindole und deren Säureadditionssalze, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere ihre Verwendung zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

32
32
64

EP 0 140 070 A1

33
33
66

TROPONWERKE GmbH & Co. KG

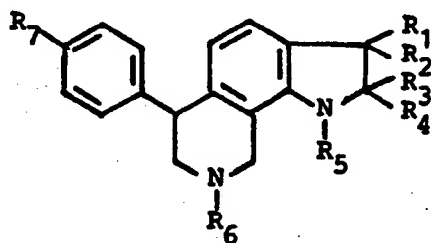
5000 Köln 80

Je/m-c

Neue Pyridoindolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung
und ihre Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Pyridoindole
und deren Säureadditionssalze, Verfahren zu ihrer Her-
stellung sowie ihre Verwendung bei der Bekämpfung von
Krankheiten, insbesondere ihre Verwendung zur Behand-
5 lung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

Die Erfindung betrifft Pyridoindole der allgemeinen For-
mel I



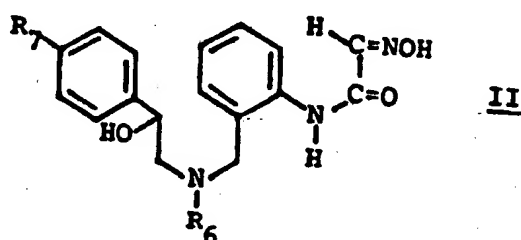
I

in welcher

- R_1 für Wasserstoff oder verzweigtes oder geradkettiges C_1 - C_4 -Alkyl steht, welches gegebenenfalls durch den Rest $-N \begin{smallmatrix} R_8 \\ R_9 \end{smallmatrix}$ substituiert ist,
- R_2 und R_3 für H stehen oder eine Bindung bilden, oder
- 5 R_1 und R_2 zusammen für Sauerstoff, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-S-CH_2-CH_2-S-$ stehen,
- R_4 für H oder einen $-N \begin{smallmatrix} R_8 \\ R_9 \end{smallmatrix}$ -Rest steht oder
- R_3 und R_4 für Sauerstoff stehen, oder
- R_1 und R_4 Glieder eines N-haltigen Sechsrings sind und
- 10 R_8 und R_9 für H oder C_1 - C_4 -Alkyl stehen oder gegebenenfalls mit dem N-Atom einen heterocyclischen 5- oder 6-Ring bilden, der gegebenenfalls auch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S enthalten kann,
- 15 R_5 für H, C_1 - C_4 -Alkyl oder die Gruppe $\begin{smallmatrix} & C=N \\ & / \quad \backslash \\ R_{10} & & R_{11} \end{smallmatrix}$ steht, oder
- R_5 und R_3 eine Bindung bilden, und
- R_{10} und R_{11} für C_1 - C_4 -Alkyl stehen oder Glieder eines N-haltigen 5- oder 6-Rings sind,
- 20 R_6 für H oder C_1 - C_4 -Alkyl steht und

R_7 für H oder Halogen, insbesondere für F, Cl oder Br steht.

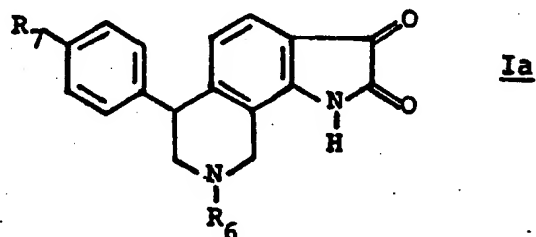
Weiterhin wurde gefunden, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I erhält, wenn man Verbindungen der allgemeinen Formel II,



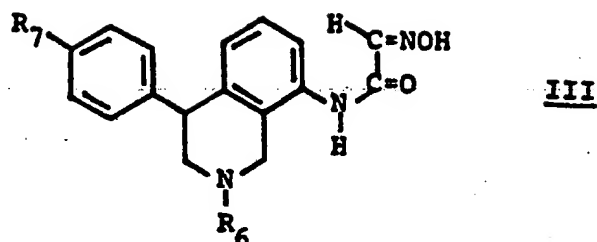
in der

R_6 und R_7 die oben angegebene Bedeutung haben,

einer doppelten Ringschlußreaktion in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels unterwirft. Man erhält so Isatine der allgemeinen Formel Ia.



Verbindungen der Formel Ia werden auch erhalten, wenn man Verbindungen der Formel III,

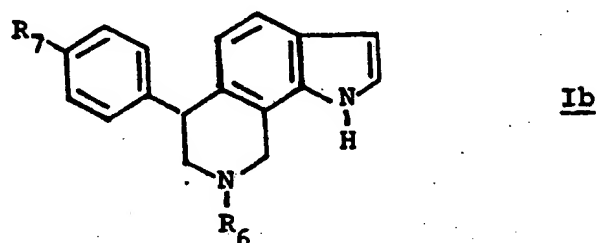


in der

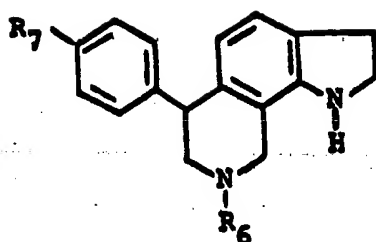
R_6 und R_7 die oben gegebenen Bedeutung besitzen,

in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels cyclisiert.

- 5 Ausgehend von den Isatinen der Formel Ia lassen sich weitere Verbindungen der Formel I herstellen. So erhält man durch Reduktion der Isatine Ia mit komplexen Metallhydriden die Indole Ib,



- 10 die ihrerseits weiter zu den Dihydroindolen Ic



Ic

reduziert werden können. Umsetzung der Indole Ib mit
Mannich-Reagenzien ($n = 1$) oder mit Oxalylchlorid ($n = 2$),
anschließend mit einem primären oder sekundären Amin
5 der Formel IV,

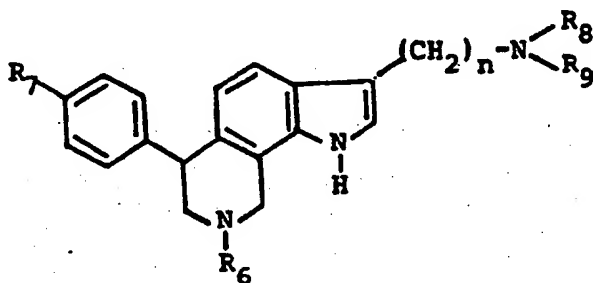


IV

in der

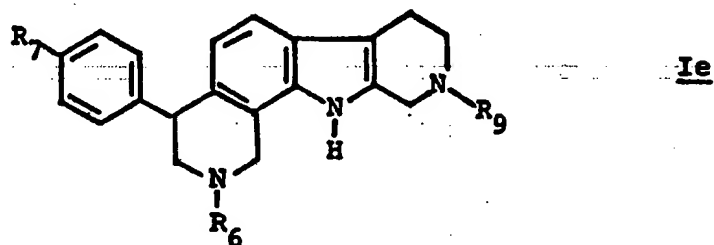
R_8 und R_9 die oben gegebene Bedeutung besitzen,

mit nachfolgender Reduktion führt zu Verbindungen der
10 Formel Id mit basischen Alkylresten im Indolring.

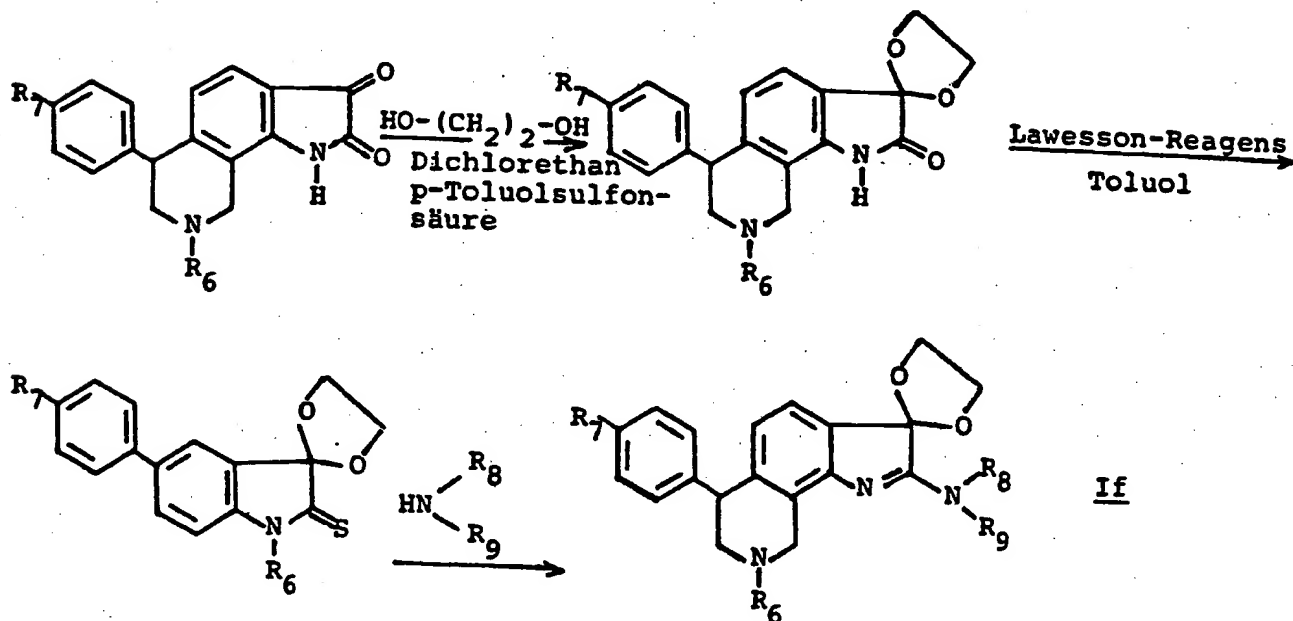


Id

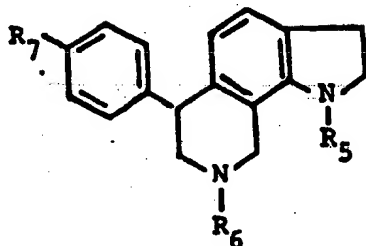
Weitere Umsetzung der Verbindungen der Formel Id ($n = 2$) mit Formaldehyd liefert β -Carboline der Formel Ie.



5 Verbindungen der Formel If erhält man aus den Isatinen der Formel Ia, wenn man die Ketofunktion mit Ethylen-glykol ketalisiert, die Säureamidfunktion mit Lawesson-Reagens schwefelt und dann die Thioamidfunktion mit primären oder sekundären Aminen der Formel IV in eine Amidfunktion umwandelt.



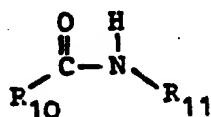
Verbindungen der Formel Ig ($R_5 = C_1 - C_4$ -Alkyl)



Ig

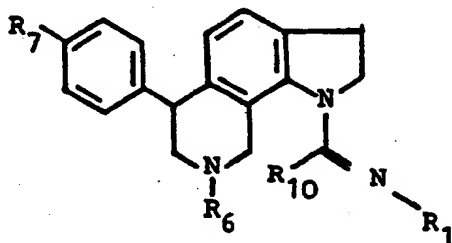
erhält man aus Verbindungen der Formel Ic durch reduktive Alkylierung mit C_1 - C_4 -Aldehyden und $NaCNBH_3$.

- 5 Die Umsetzung von Verbindungen der Formel Ic mit Säureamiden der Formel V,



V

in der R_{10} und R_{11} die oben angegebene Bedeutung besitzen, und $POCl_3$ liefert die Verbindungen der Formel Ih.



Ih

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe der allgemeinen Formel I zeigen eine ausgeprägte Wirkung auf das zentrale Nervensystem. Sie zeigen anxiolytische, nootrope, insbeson-

dere aber auch antidepressive Wirkungen. Daher eignen sie sich insbesondere zur Behandlung von depressiven Zuständen und stellen somit eine Bereicherung des Arzneimittelschatzes dar.

5 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen

R_1 für H oder C_1-C_3 -Alkyl steht, das durch den

Rest $-N \begin{matrix} \nearrow R_8 \\ \searrow R_9 \end{matrix}$ substituiert ist, wobei R_8 und R_9

10 unabhängig voneinander für H oder C_1-C_4 -Alkyl stehen oder zusammen mit dem N-Atom einen Piperidin-, Pyrrolidin-, Morpholin- oder Piperazinring bilden,

R_4 für H steht,

R_2 und R_3 für H stehen oder eine Bindung bilden,

R_5 für H steht,

15 R_6 für CH_3 und

R_7 für H oder F steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen

R_1 und R_4 für H stehen,

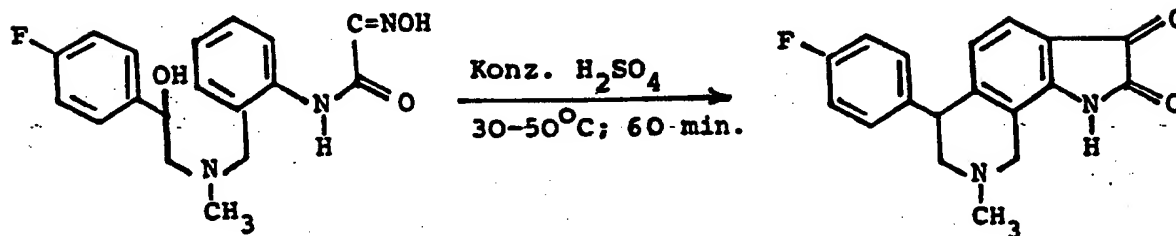
R_2 und R_3 für H stehen oder eine Bindung bilden,

R_5 für H steht,

R_6 für CH_3 und

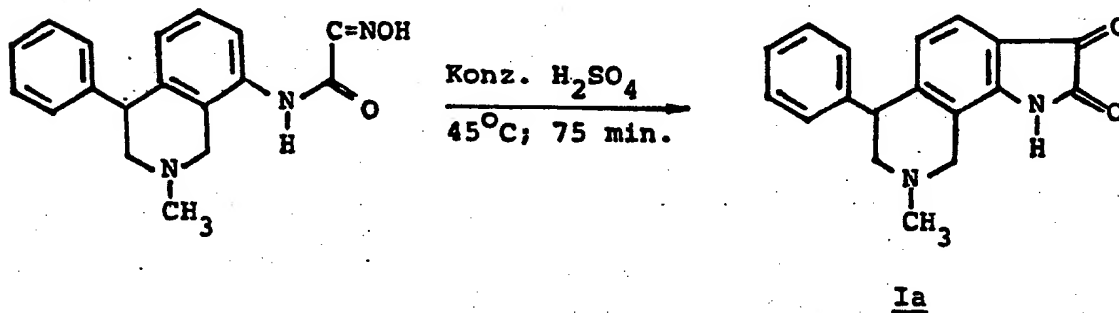
R_7 für F steht.

5 Die Herstellung von Verbindungen der Formel Ia wird beispielhaft durch folgendes Formelschema erläutert:

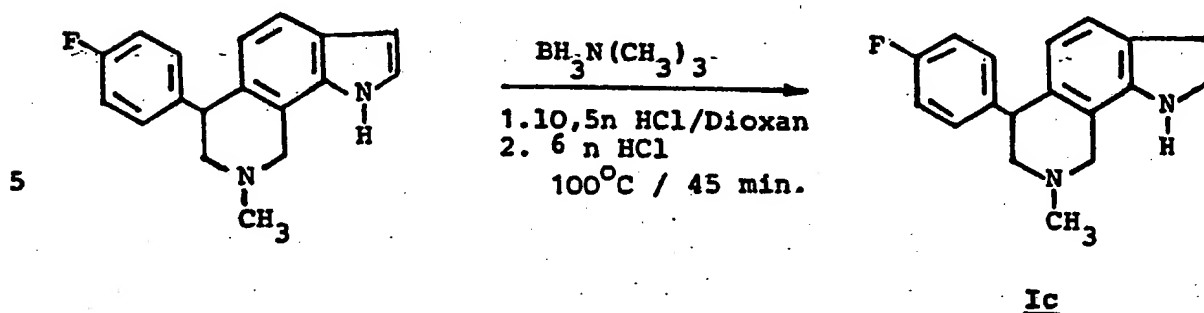
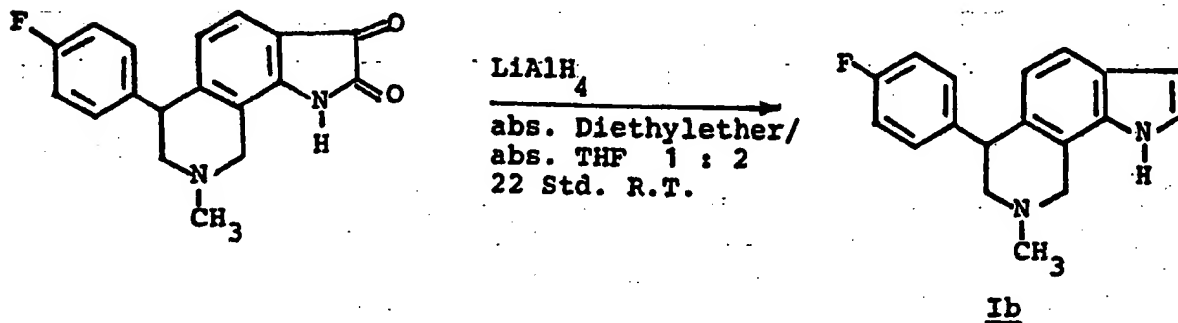


Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia wird durch das folgende Reaktionsschema

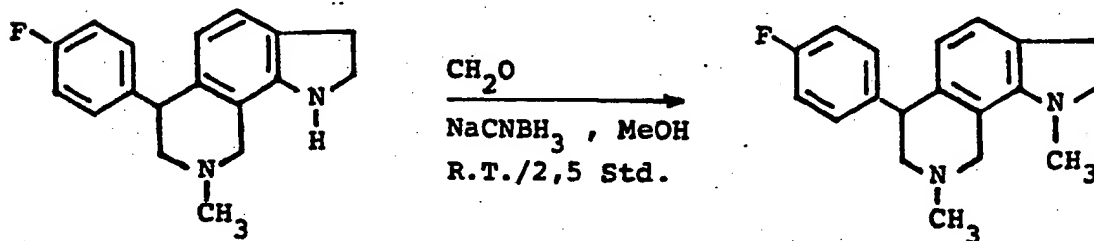
10 beispielhaft veranschaulicht:

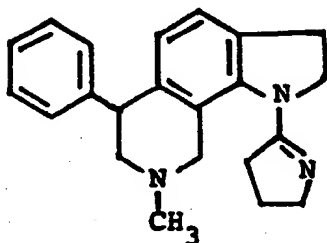
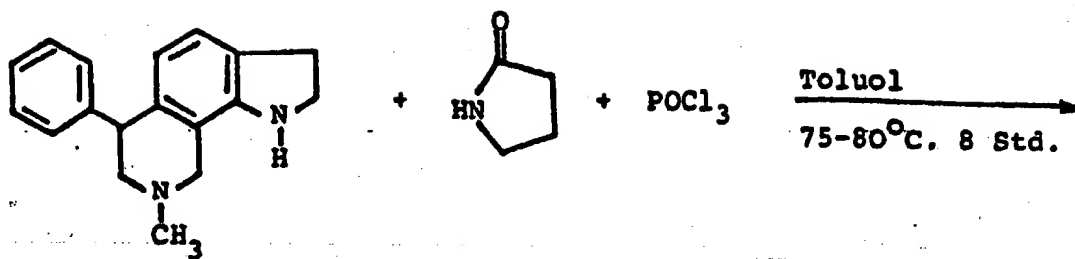


Die beiden folgenden Formelschemata erläutern beispielhaft die Herstellung von Verbindungen der Formeln Ib und Ic:

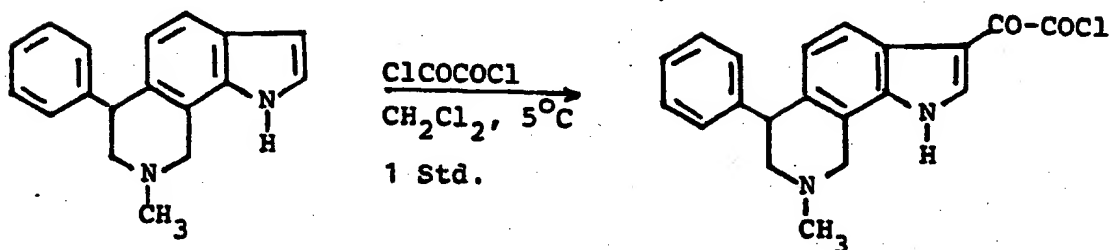
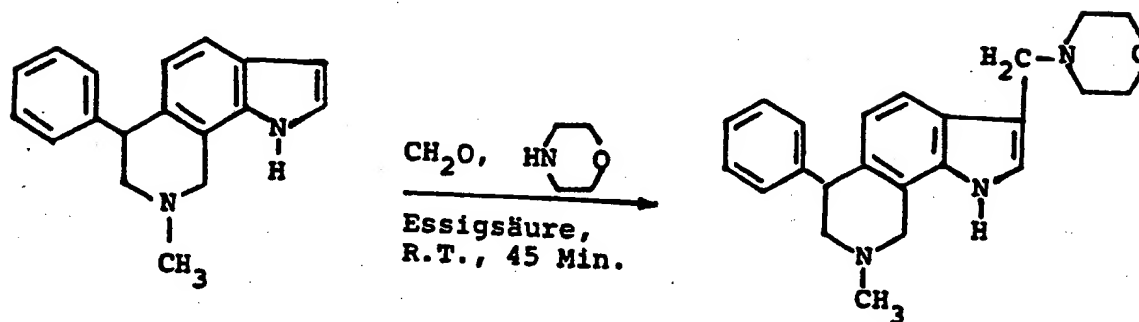


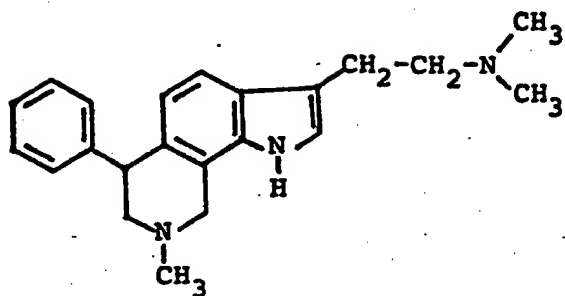
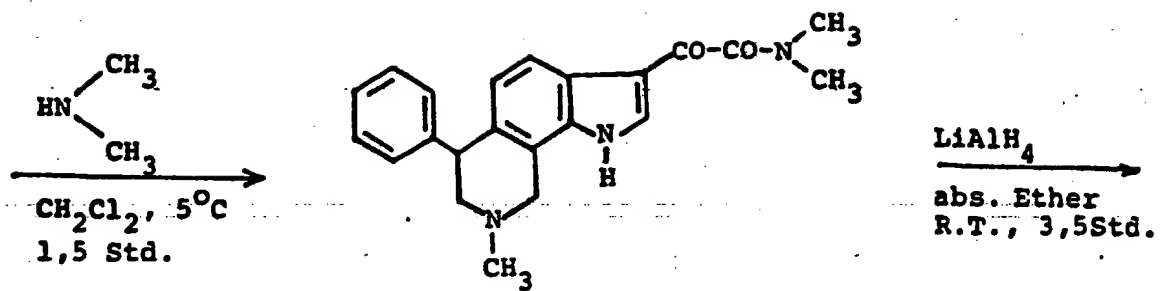
Ausgehend von den Verbindungen Ic, erhält man die Verbindungen Ig und Ih, wie durch die folgenden Reaktionsgleichungen beispielhaft erläutert wird:



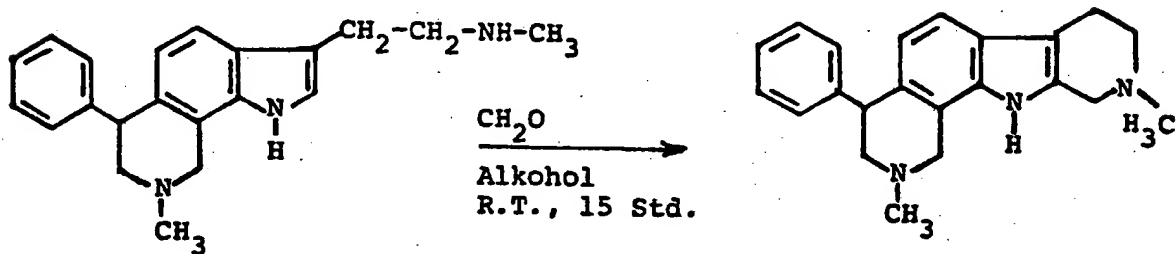


Die Herstellung von Verbindungen der Formel Id veranschaulichen die beiden folgenden Beispiele:

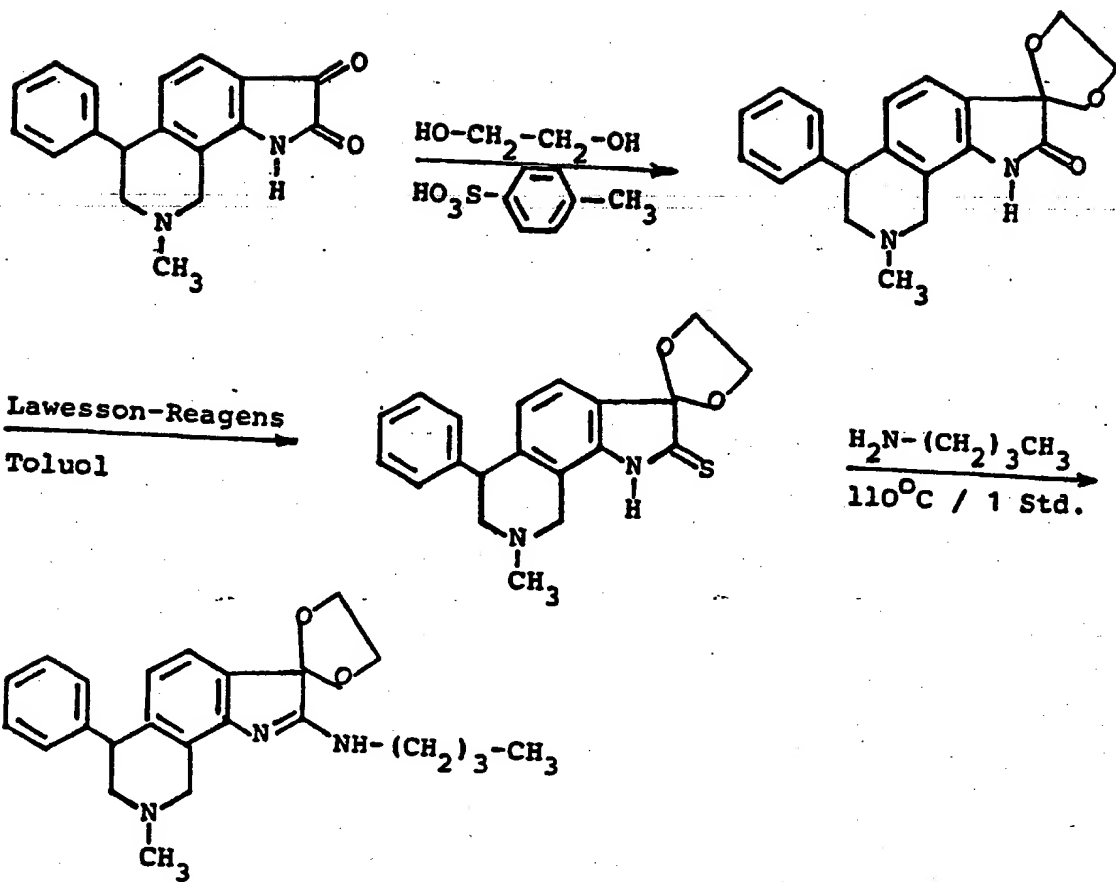




Carboline der Formel Ie erhält man auf dem durch das folgende Beispiel erläuterten Reaktionsweg:



Das folgende Schema beschreibt beispielhaft die Herstellung von Amidinen der Formel If:



Die Umsetzung der Oxime II zu den Isatinen Ia wird in einer starken wasserabspaltenden Säure als Lösungsmittel durchgeführt. Als solche eignen sich konzentrierte Schwefelsäure oder auch Polyphosphorsäure. Die Reaktion kann
5 bei Temperaturen zwischen ca. 10°C und 120°C durchgeführt werden. Bevorzugt wird die Reaktion zwischen 30°C und 80°C, insbesondere zwischen 40°C und 50°C durchgeführt. Die Reaktionszeiten bewegen sich je nach Temperatur zwischen wenigen Minuten und einigen Stunden. Wird die
10 Reaktion zwischen 40°C und 50°C durchgeführt, so beträgt die Reaktionszeit ca. 1 Stunde.

Unter den gleichen Reaktionsbedingungen erfolgt auch die Umsetzung der Oxime III zu den Isatinen Ia.

Die Reduktion der Isatine Ia zu den Indolen Ib wird vorzugsweise mit komplexen Metallhydriden, insbesondere mit LiAlH_4 , durchgeführt. Als Lösungsmittel finden inerte aprotische Lösungsmittel Verwendung, insbesondere Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Diglyme oder Gemische dieser Lösungsmittel. Die
15 Reaktion wird bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels, insbesondere bei Raumtemperatur durchgeführt.

Die Reduktion der Indole Ib zu den Dihydroindolen Ic wird vorzugsweise mit Borwasserstoffverbindungen durchgeführt. Bevorzugt verwendet man Aminoboran-Komplexe
25 oder auch NaBH_4 oder NaCNBH_3 in organischen Säuren, wie Essigsäure oder Trifluoressigsäure. Als Lösungsmittel

- werden Gemische von wäßrigen Mineralsäuren, beispielsweise wäßrige Salzsäure, mit organischen Lösungsmitteln, wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder Ethanol, oder aber organische Carbonsäuren, wie Essigsäure oder Trifluor-
- 5 essigsäure, verwendet. Die Reaktion wird bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt. Für die Herstellung der Mannich-Basen Id ($n = 1$) aus den Indolen Ib verwendet man als Lösungsmittel Gemische von organischen Lösungsmitteln mit wäßrigen Mineralsäuren oder organischen
- 10 Säuren oder auch wäßrige organische Carbonsäuren. Bevorzugt wird die Reaktion in wäßriger Essigsäure durchgeführt. Die Reaktion wird zwischen 0°C und 100°C , bevorzugt bei Raumtemperatur durchgeführt.
- 15 Die Umsetzung der Indole Ib mit Oxalylchlorid zur Herstellung der Verbindungen Id ($n = 2$) erfolgt in einem inerten organischen Lösungsmittel in Gegenwart eines säurebindenden Mittels.
- 20 Als Lösungsmittel seien vorzugsweise genannt: Dioxan, Tetrahydrofuran, Toluol, Chlorbenzol, Methylenchlorid, Dichlorethan. Als Säurebinder werden anorganische Salze, wie Kaliumkarbonat oder Natriumhydrogenkarbonat oder tertiäre organische Basen, wie Triethylamin oder DBU, verwendet. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von
- 25 Dioxan als Lösungsmittel und K_2CO_3 als säurebindendem Mittel.

- Die Reaktion wird bei Temperaturen zwischen -20°C und 60°C , bevorzugt um 0°C durchgeführt. Die weitere Umsetzung der so erhaltenen Zwischenprodukte mit Aminen der Formel IV erfolgt unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie oben angegeben, bevorzugt in Dioxan als Lösungsmittel und mit K_2CO_3 als Hilfsbase.
- 5

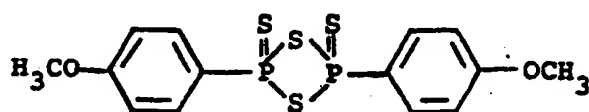
- Die Reduktion dieser Zwischenprodukte zu Verbindungen der Formel Id ($n = 2$) wird vorzugsweise mit komplexen Metallhydriden, insbesondere mit LiAlH_4 , durchgeführt.
- 10 Als Lösungsmittel finden inerte aprotische Lösungsmittel, insbesondere Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Diglyme oder Gemische dieser Lösungsmittel Verwendung. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von absolutem THF als Lösungsmittel. Die
- 15 Reaktion wird bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt, besonders bevorzugt bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels.

- Die Umsetzung von Verbindungen der Formel Id ($n = 2$, $\text{R}_8 = \text{H}$) mit Formaldehyd zu 8-Carbolinen der Formel Ie wird vorzugsweise in wässrigen Mineralsäuren durchgeführt; besonders bevorzugt ist die Verwendung wässriger Salzsäure. Die Reaktion erfolgt zwischen 0° und 80°C , bevorzugt bei Raumtemperatur.
- 20

- Die Umsetzung der Isatine Ia mit Ethylenglykol zur Herstellung der Verbindungen If erfolgt in einem inerten organischen Lösungsmittel durch Kochen am Wasserabschei-
- 25

der in Gegenwart eines sauren Katalysators. Als Lösungsmittel seien genannt: Dichlorethan, Toluol, Chlorbenzol. Bevorzugt ist die Verwendung von Dichlorethan als Lösungsmittel und p-Toluolsulfonsäure als Katalysator.

- 5 Die Schwefelung der so erhaltenen Zwischenprodukte wird mit Lawesson-Reagens



- 10 oder P_2S_5 in einem inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt. Als solche finden Toluol, Xylol, Dimethoxyethan, THF oder Dioxan Verwendung. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Toluol als Lösungsmittel. Bevorzugt wird die Reaktion bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt.

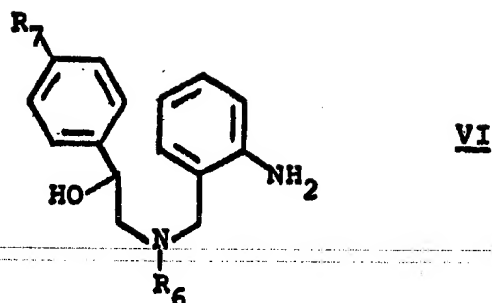
- 15 Die Umsetzung der so erhaltenen Thioamide mit Aminen der Formel IV zu den Amidinen der Formel If kann mit oder ohne Lösungsmittel erfolgen. Bevorzugt ist die Verwendung eines Überschusses des Amins der Formel IV als Lösungsmittel. Die Reaktion wird bei Temperaturen zwischen 50°C und 150°C durchgeführt, bevorzugt bei Temperaturen zwischen 80°C und 120°C .

- 20 Die Herstellung von Verbindungen der Formel Ig ($R_5 = C_1-C_4\text{-Alkyl}$) erfolgt durch Alkylierung der Amine Ic. Bevorzugt ist die reduktive Alkylierung der Amine Ic mit

Aldehyden und Ketonen in Gegenwart eines Wasserstoffdonor. Als Lösungsmittel verwendet man polare organische Lösungsmittel oder deren Gemische mit Wasser. Bevorzugt ist die Verwendung von Alkoholen als Lösungsmittel, insbesondere die Verwendung von Methanol. Die Reaktion wird in einem pH-Bereich zwischen 3 und 8 durchgeführt, bevorzugt in einem pH-Bereich zwischen 5 und 6. Bevorzugt wird dieser pH-Wert durch Zugabe einer organischen Säure, insbesondere durch Zugabe von Essigsäure eingestellt. Die Reaktion wird bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt; bevorzugt wird die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt.

Die Umsetzung der Amine Ic mit Säureamiden der Formel V in Gegenwart von POCl_3 zu Amidinen der Formel Ih erfolgt in inerten organischen Lösungsmitteln. Genannt seien Toluol, Xylol, Dichlorethan, Chloroform, Tetrahydrofuran und Dioxan. Bevorzugt ist die Verwendung von Toluol. Die Umsetzung des Säureamids mit POCl_3 erfolgt bei Temperaturen zwischen 0° und 80°C. Bevorzugt wird die Umsetzung bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Umsetzung des Amins mit dem aktivierten Säureamid wird bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt. Bevorzugt wird die Reaktion zwischen 70°C und 90°C durchgeführt.

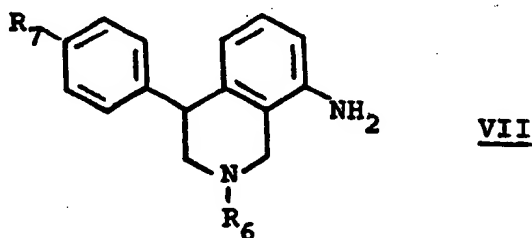
Die Ausgangsstoffe der Formel II sind neu. Sie lassen sich aus den Aminen der Formel VI



- 5 durch Umsetzung mit Chloralhydrat und Hydroxylamin herstellen. (Isatin-Synthese nach Sandmeyer (Krauch, Kunz; Reaktionen der organischen Chemie, Dr. Alfred Hühig, Verlag Heidelberg, 5. Auflage).)

Die Amine der Formel VI sind zum Teil bekannt. Soweit sie neu sind, lassen sie sich nach literaturbekannten Verfahren, wie sie in der Deutschen Patentanmeldung - DE-PS 1 670 694 - beschrieben sind, herstellen.

- 10 Die Ausgangsstoffe der Formel III sind neu. Sie lassen sich aus Aminen der Formel VII



herstellen (Isatin-Synthese nach Sandmeyer).

- 15 Die Amine der Formel VII sind zum Teil aus der deutschen Patentanmeldung - DE-PS 1 670 694 - bekannt. Neue Ver-

bindungen der Formel VII lassen sich in Analogie zu den dort beschriebenen Verbindungen herstellen.

- Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I enthalten oder die aus einer oder mehreren Verbindungen der obigen Formel bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.
- 10 Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen in Dosierungseinheiten. Dies bedeutet, daß die Zubereitungen in Form einzelner Teile, z.B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen, vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruch-
- 15 teil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entspricht. Die Dosierungseinheiten können z.B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht
- 20 wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben Tagesdosis oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

- Unter nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel
- 25 jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, genannt.

- 5 Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z.B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z.B. Carboxymethyl-
- 10 cellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z.B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z.B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumbicarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z.B. Paraffin und (f) Resorptions-
- 15 beschleuniger, z.B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z.B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z.B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z.B. Talkum-, Calcium- und Magnesium-
- 20 stearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.
- 25 Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes, gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z.B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

5 Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Polyethylenglykole, Fette, z.B. Kakaofett und höhere Ester (z.B. C₁₄-Alkohol mit C₁₆-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

10 Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe, wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl
15 und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

20 Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

25 Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe, wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und sorbitanester, mikrokristalline

Cellulose, Aluminiummethanhydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Traganth oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

5 Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbessernde Zusätze, z.B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z.B. Saccharin, enthalten.

10 Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung, vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer Verbindungen der obigen Formel auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

15 Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

20 Zur vorliegenden Erfindung gehören auch die Verwendung der Verbindungen der obigen Formel sowie die Verwendung von pharmazeutischen Zubereitungen, die eine oder mehrere Verbindungen der oben angegebenen Formel enthalten, in der Human- und Veterinärmedizin zur Verhütung, Besserung und/oder Heilung, insbesondere der oben angeführten Erkrankungen.

25

Die Wirkstoffe oder die pharmazeutischen Zubereitungen können oral, parenteral, intraperitoneal und/oder rektal, vorzugsweise oral, gegebenenfalls auch in einer magensaftresistenten Zubereitung appliziert werden.

- 5 Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die
oder die Wirkstoffe in Mengen von etwa 0,01 bis etwa
100, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht je
24 Stunden, verteilt auf 1 bis 6 Verabreichungen und
zwar vor oder/und während oder/und nach der Mahlzeit
10 oral zu applizieren. Eine Einzelgabe enthält den oder
die Wirkstoffe, vorzugsweise in Mengen von etwa 0,1 bis
etwa 5 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich
sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen und zwar
15 in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des
zu behandelnden Objekts, der Art und der Schwere der
Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation
des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall,
innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es
in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der
20 oben genannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in
anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge
überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils
erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart
der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines
25 Fachwissens leicht erfolgen.

Nachstehend werden einige Testergebnisse der neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I angegeben, die auf anxiolytische, nootrope und antidepressive Eigenschaften geprüft wurden. Als Leittest für anxiolytische Wirkung

- 5 diene der Tedeschi-Test (Tedeschi; et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 129, 28-34, 1954), für die antidepressive Wirkung der Antitetraabenazin-Test (J.L. Howard; et al., in: Antidepressants: Neurochemical, Behavioral and Clinical Perspectives, herausgegeben von S.J. Enna et al., Raven Press N.Y., S. 107-120, 1981) und Amphetaminpotenzierungstest (J.L. Howard; et al., in: Antidepressants: Neurochemical, Behavioral and Clinical Perspectives, herausgegeben von S.J. Enna et al., Raven Press N.Y., S. 107-120, 1981). Beispielsweise wurden für die antidepressiven
- 10 Wirkungen der erfindungsgemäßen Substanzen folgende Werte erhalten:
- 15

1) Tetraabenazin Antagonismus

- Antidepressiv wirksame Substanzen antagonisieren die durch Tetraabenazin induzierte Ptoxis bei Mäusen. Der DE₅₀-Wert gibt diejenige Dosis an, bei der die durch 20 mg/kg i.p. Tetraabenazin induzierte Ptoxis zu 50 % reduziert ist. Dazu seien Beispiele genannt:
- 20

Verbindung	DE ₅₀ (mg/kg i.p.)
1 a (als freie Base)	1,0
1 b (als freie Base)	2,0
2 a (als Maleinat Salz)	0,3
2 b (als Maleinat Salz)	0,2
3 a (als Hydrochlorid)	0,1
3 b (als Hydrochlorid)	0,01
4 (als Hydrochlorid)	0,01
7 a (als Hydrochlorid)	0,1
7 b (als Hydrochlorid)	0,1
6 c (als Hydrochlorid)	2,0

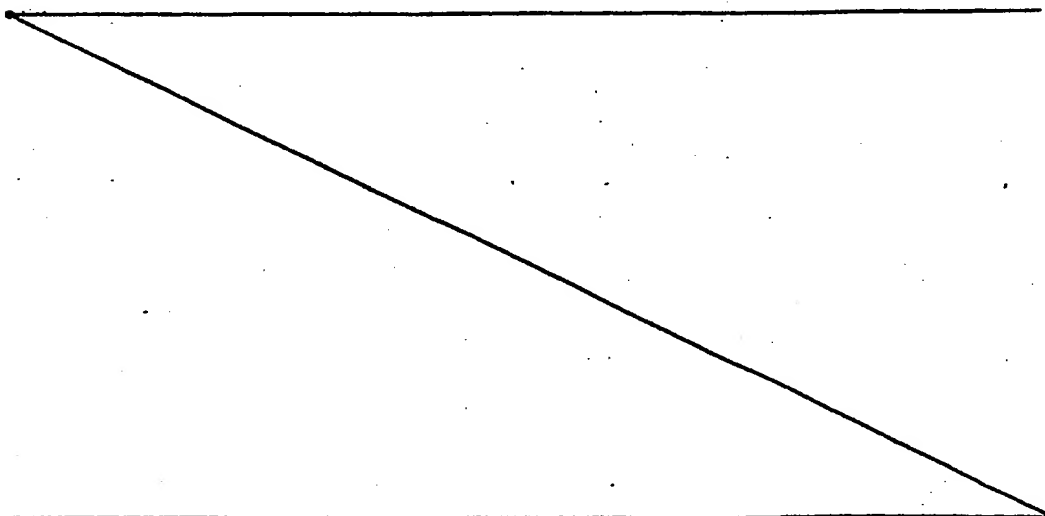
2) Amphetamin-Potenzierung

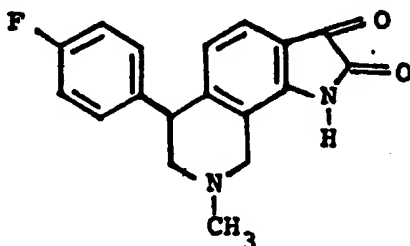
Antidepressiv wirksame Substanzen potenzieren das
Amphetamin-induzierte stereotype Verhalten bei der
Ratte.

- 5 Der angegebene DE_{50} -Wert ist die Dosis, bei der das
Amphetamin-induzierte Verhalten nach Gabe von 2 mg/kg
DL-Amphetaminsulfat i.v. um 50 % verstärkt ist.
Dazu seien Beispiele genannt:

Verbindung	DE_{50} (mg/kg i.p.)
2 a (als Maleinat Salz)	2,4
2 b (als Maleinat Salz)	3,9
3 a (als Hydrochlorid)	1,2
3 b (als Hydrochlorid)	2,2

- 10 Die vorliegende Erfindung soll durch die nachfolgenden
Beispiele noch näher erläutert werden.

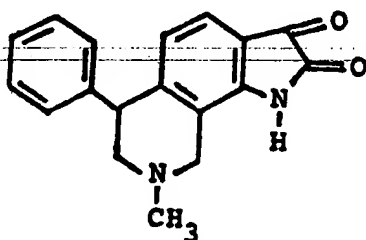


Beispiel 18-Methyl-6-(4-fluorphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido-
[4,3-g]indol-2,3-dion1 a

- 5 Zu 78 ml (1,37 Mol) konz. H_2SO_4 , die auf 35°C erwärmt ist, gibt man unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß tropfenweise eine Lösung von 27 g (0.0781 Mol) 2-Methyl-(2-(hydroxiiminoacetyl-amino)benzyl)amino-1-(4-fluorphenyl)ethanol in 35 ml CH_2Cl_2 und rührt anschließend bei
- 10 45°C 1 Std. nach. Die Reaktionslösung wird auf 500 g Eis gegossen und bei 0°C mit 25 %iger NaOH auf pH-6.8 eingestellt. Den Niederschlag saugt man ab, wäscht mit H_2O und trocknet im Exsikkator bei 60°C über P_2O_5 unter Wasserstrahlvakuum.
- 15 Ausbeute: 22,1 g (91 %) gelbgefärbte Substanz;
Fp (Micro-Kofler): $197^\circ - 200^\circ\text{C}$ unter Zersetzung

Analog wurde hergestellt:

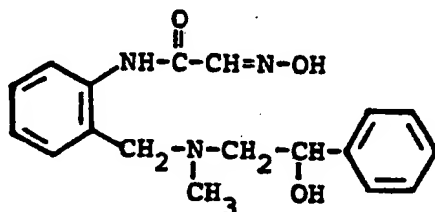
8-Methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol-2,3-dion

1 b

Ausbeute: 90 % d.Th.; Fp (Mettler FP61): 214.7°C

5 Herstellung der Ausgangsstoffe:

2-Methyl(2-(hydroxiiminoacetylamino)benzyl)amino)-1-phenylethanol



- 10 189.9 g (1.146 Mol) Chloral-Hydrat werden unter Rühren in 2.6 l H₂O gelöst und bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 306 g 2-Methyl(2-aminobenzyl)amino-1-phenylethanol in 666 ml H₂O versetzt. Nach 5 Min. werden 1280 g Na₂SO₄ und eine Lösung von 229 g (3.297 Mol) Hydroxylamin-Hydrochlorid in 1.08 l H₂O zugegeben.
- 15 Anschließend erwärmt man innerhalb 40 Min. auf 106°C Innentemperatur. Die Reaktionstemperatur wird 2 Min. auf

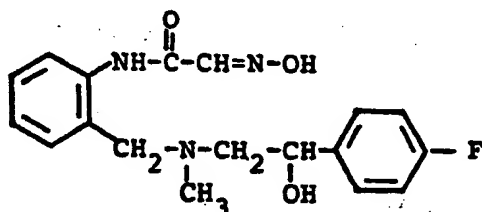
106°C gehalten und dann durch rasches Abkühlen mit Eis/
H₂O auf Raumtemperatur gebracht. Die Reaktionsmischung
wird mit MeOH versetzt bis die organischen Substanzen
gelöst sind. Mit 25 %iger NaOH stellt man einen pH-Wert
5 von 7.8 ein und zieht am Rotationsverdampfer das Lösungs-
mittel ab. Die wäßrige Phase wird mit Essigsäureethyl-
ester extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ ge-
trocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Den Rückstand
befreit man im Ölpumpenvakuum von Lösungsmittelresten und
10 trocknet anschließend im Exsikkator über P₂O₅.

Ausbeute: 317 g (91 %)

Auf analogem Wege wurde erhalten:

2-(Methyl-(2-(hydroxiiminoacetyl-amino)benzyl)amino)-1-
(4-fluorphenyl)ethanol

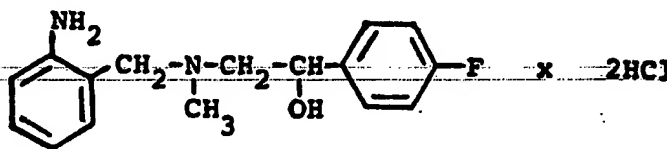
15



Das Rohprodukt wurde an Kieselgel 60 mit Essigsäureethyl-
ester als Fließmittel chromatografiert.

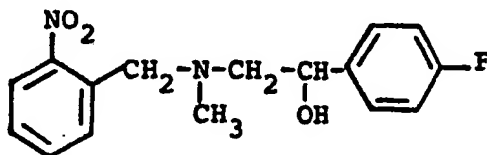
Ausbeute: 76 % d.Th.

2-(Methyl-(2-aminobenzyl)amino)-1-(4-fluorophenyl)ethanol



- Eine Lösung von 124.5 g (0.409 Mol) 2-Methyl-(2-nitro-
benzyl)-amino-1-(4-fluorophenyl)ethanol) in 150 ml Ethanol
5 und 500 ml Essigsäureethylester wird mit 1 g PtO₂ bei
Raumtemperatur und Atmosphärendruck bis zur Aufnahme von
3 Mol-Äquivalent H₂ hydriert. Man filtriert den Kataly-
sator ab, dampft das Filtrat am Rotationsverdampfer ein
und löst den Rückstand in 450 ml CH₂Cl₂. Die CH₂Cl₂-
10 Phase wird 3 mal mit je 200 ml H₂O gewaschen, über Na₂SO₄
getrocknet. Nach Filtration wird mit HCl/Diethylether
versetzt. Das ausgefallene Salz wird abgesaugt, mit Di-
ethylether gewaschen und im Exsikkator über NaOH bei 60°C
unter Wasserstrahlvakuum getrocknet.
- 15 Ausbeute: 136 g hygroskopisches Hydrochlorid; Fp (Micro-
Kofler): 125° - 127°C.

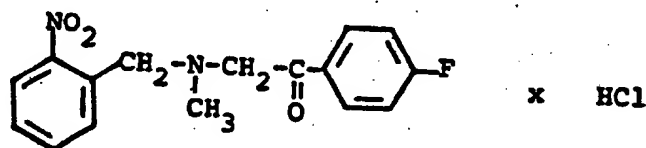
2-(Methyl(2-nitrobenzyl)amino)-1-(4-fluorophenyl)ethanol



140 g (0.413 Mol) 2-Methyl-(2-nitrobenzyl)amino-1-(4-fluorphenyl)ethanon werden in 82.8 ml MeOH gelöst, auf 4°C abgekühlt und unter Rühren tropfenweise innerhalb 2 Stdn. mit einer Lösung von 37.83 g (0.657 Mol) Natriumborhydrid in 270 ml 0.1 n NaOH versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Man engt am Rotationsverdampfer ein und extrahiert mit Essigsäureethylester. Die organische Phase trocknet man über Na₂SO₄ und zieht das Lösungsmittel ab. Der ölige Rückstand wird im Ölpumpenvakuum von Lösungsmittelresten befreit.

Ausbeute: 124.5 g (99 %).

2-(Methyl(2-nitrobenzyl)amino)-1-(4-fluorphenyl)ethanon

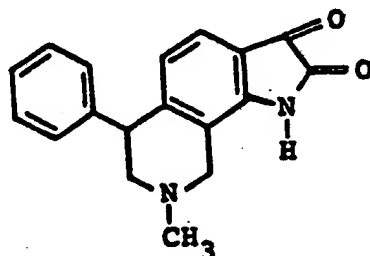


135.8 g (0.67 Mol) Methyl-(2-nitrobenzyl)amin und 187.5 ml (1.339 Mol) Triethylamin werden unter Rühren bei Raumtemperatur in 1.87 l Ethanol gelöst und anschließend portionsweise mit 148 g (0.682 Mol) 2-Brom-1-(4-fluorphenyl)ethanon versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 Stdn. gerührt. Dann zieht man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und löst den Rückstand in 1.3 l Toluol. Die Toluol-Phase wäscht man mehrmals mit H₂O, trocknet über

Na_2SO_4 und versetzt mit HCl /Diethylether. Der schmierige Niederschlag wird durch Dekantieren vom Toluol getrennt und mit Aceton zur Kristallisation gebracht. Der farblose Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

5 Ausbeute: 158.5 g (70 %); Fp (Mettler FP61): 171.9°C.

8-Methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]-indol-2,3-dion

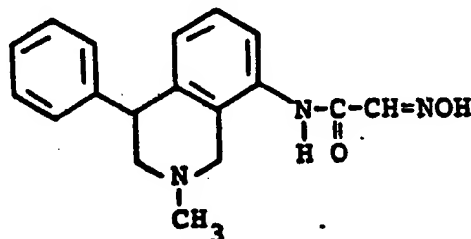


1 b

10 17,5 g (0,0566 Mol) N-Methyl-4-phenyl-8-(hydroxyiminoacetylamino)isochinolin wurden in kleinen Portionen zu 43,75 ml konz. H_2SO_4 bei 45°C gegeben, und das Gemisch wurde 75 Min. auf 45°C erwärmt. Es wurde auf Raumtemperatur gekühlt und auf 450 g Eis gegeben. Dann wurde mit 2 n NaOH ein pH von 6,8 eingestellt. Der ausgefallene
15 Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen erhält man 15,3 g (92,5% d.Th.) orange gefärbtes Rohprodukt. (Fp des Reinprodukts = ca. 188°C Zers.).

Herstellung der Ausgangsverbindung:

20 N-Methyl-4-phenyl-8(hydroxiiminoacetylamino)isochinolin



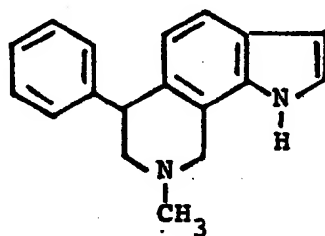
TP 67

Zu 6,23 g (0,0376 Mol) Chloralhydrat in 86 ml Wasser wurde eine Lösung von 10,75 g (0,0345 Mol) N-Methyl-4-phenyl-8-amino-isochinolinhydrochlorid in 22 ml H₂O gegeben. Nach 5 Minuten wurden 42,5 g Na₂SO₄ und eine Lösung von

- 5 7,6 g (0,109 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid in 36 ml H₂O hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde innerhalb von 40 Minuten auf 106°C (Innentemperatur) erwärmt. Nach 2 Minuten wurde mit Eis/H₂O-Kühlung rasch auf 18°C abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 200 ml Methanol
- 10 versetzt und mit 2 n NaOH ein pH von 7,6 eingestellt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und gründlich mit H₂O gewaschen. Nach Trocknen wurden 9,7 g (90,2% d.Th.) Rohprodukt vom Fp. 151,3°C (Mettler FP 61) erhalten.

15 Beispiel 2:

8-Methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]-indol



2 a

- 20 20 g (0.524 Mol) LiAlH₄ werden unter Rühren, Stickstoffspülung und Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemperatur in 400 ml abs. Diethylether aufgeschlämmt. Anschließend werden 550 ml abs. THF zugegeben und dann portionsweise

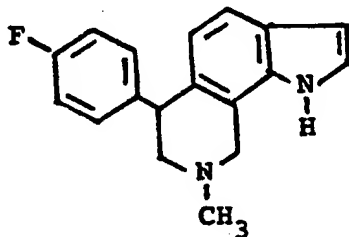
34 g (0.116 Mol) 8-Methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido [4,3-g]indol-2,3-dion. Das Reaktionsgemisch wird 3 1/2 Std. bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Zersetzung des Reaktionskomplexes tropft man eine Lösung

- 5 von 42 ml H₂O in 160 ml THF unter Kühlung zu. Der anorganische Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Den Rückstand chromatografiert man an Kieselgel 60 mit einem Laufmittelgemisch: Essigsäureethylester und 8.3 % MeOH.
- 10 Die Reinsubstanz wird im Exsikkator über P₂O₅ bei 60°C unter Wasserstrahlvakuum getrocknet.

Ausbeute: 9.1 g (30%); Fp (Mettler FP61): 157.9°C.

Analog wurde hergestellt:

- 15 8-Methyl-6-(4-fluorphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido-
[4,3-g]indol



2 b

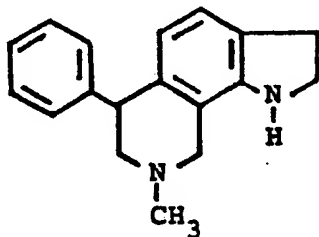
Ausbeute: 44 % d. Th.; Fp (Mettler FP 61): 205.5 °C.

Herstellung eines Salzes mit Maleinsäure

- 2.0 g (0.00713 Mol) 8-Methyl-6-(4-fluorphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol werden in 10 ml Ethanol aufgeschlämmt und unter Rühren mit einer Lösung von 0.91 g (0.00784 Mol) Maleinsäure in 10 ml Ethanol versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 Std. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Das kristalline Produkt saugt man ab, wäscht mit Ethanol/Ether und trocknet im Exsikkator bei 95°C über P_2O_5 unter Wasserstrahlvakuum.
- 10 Ausbeute: 2.4 g (85 %); Fp (Mettler FP 61): 170.5°C.

Beispiel 3

8-Methyl-6-phenyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol



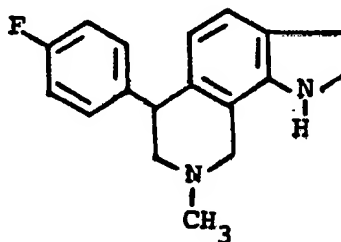
3 a

- Zu einem Gemisch von 26 g (0.1 Mol) 8-Methyl-6-phenyl-6, 7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol und 29.2 g (0.4 Mol) Trimethylaminoboran in 150 ml abs. Dioxan wird unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß bei einer Temperatur von 16°C tropfenweise 12,5 ml (0.131 Mol) 10.5 n Salzsäure zugesetzt. Anschließend erhitzt man 30 Min. unter Rückfluß, kühlt auf Raumtemperatur ab, fügt 50 ml (0.3 Mol) 6 n HCl hinzu und erhitzt noch einmal 15 Min. unter Rückfluß. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 600 ml H₂O versetzt, über Kieselgur filtriert und das Filtrat nach Zugabe weiterer 600 ml H₂O mit 20 % NaOH auf pH 9 eingestellt. Nun wird die wäßrige Phase mehrmals mit CH₂Cl₂ extrahiert und nach Trocknung über Na₂SO₄ das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Den öligen Rückstand chromatografiert man an Kieselgel (Kieselgel 60 der Fa. E. Merck, Darmstadt) mit Essigsäureethylester und MeOH (20 : 7) als Laufmittel.

Ausbeute: 29.5 g (62,5 %); Fp (Mettler FP 61) : 125.1°C.

Analog Beispiel 3 wurde hergestellt:

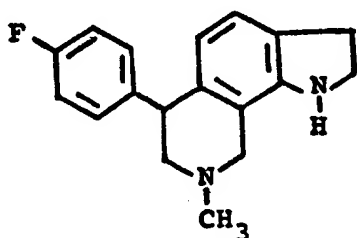
- 20 8-Methyl-6-(4-fluorphenyl)-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-pyrido-
[4,3-g]indol



Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Kieselgel 60 der Fa. E. Merck, Darmstadt) mit einem Laufmittelgemisch aus Essigsäureethylester und MeOH (2 : 1) chromatografiert.

Ausbeute: 3.0 g (43 %); Fp (Mettler FP 61) : 137.6°C.

5 Herstellung des Hydrochlorids:



x 2HCl

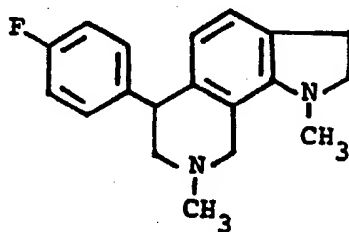
3 b

Die Base wird mit etherischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt.

Fp (Mettler FP 61): 176.8°C.

10 Beispiel 4

1,8-Dimethyl-6-(fluorphenyl)-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol

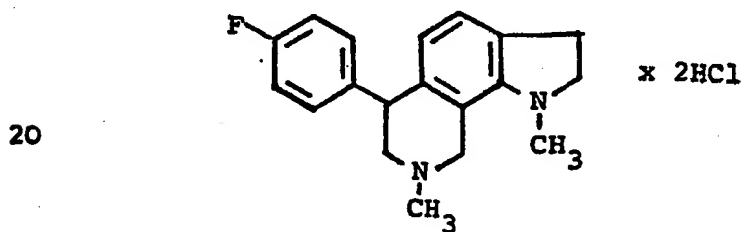


2,3 g (0.00814 Mol) 8-Methyl-6-(fluorphenyl)-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol werden in 20 ml MeOH gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur mit 0.977 g (0.0163 Mol) Essigsäure und 0.791 ml (0.00976 Mol) Formalin

- 5 versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 Std. nachgerührt und anschließend werden in mehreren Portionen 1,53 g (0.0244 Mol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben. Zur Vervollständigung der Reaktion rührt man 1.5 Std. bei Raumtemperatur nach. Dann zieht man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab,
- 10 versetzt den Rückstand mit H₂O und stellt mit 1 n NaOH alkalisch. Die wäßrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Den öligen Rückstand chromatografiert man an Kieselgel (Kieselgel 60 der Fa. E. Merck, Darmstadt) mit einem Laufmittel-
- 15 gemisch : CH₂Cl₂/MeOH (2.5 : 0.15). Das Produkt trocknet man unter Lichtausschluß im Exsikkator über P₂O₅ bei 10⁻² bar.

Ausbeute: 1.8 g sirupöses Produkt.

Herstellung des Hydrochlorids:

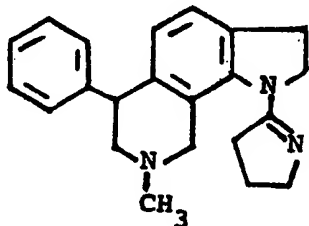


Mit etherischer Salzsäure wird die Base ins Hydrochlorid überführt.

Fp (Mettler FP 61): 188.8°C (unter Zersetzung)

Beispiel 5

- 5 1-(2-Pyrrolin-1-yl)-8-methyl-6-phenyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol



5

- 10 Zu einer Lösung von 3.4 g (0.04 Mol) Pyrrolidon-(2) in 8 ml Toluol wird unter Rühren und Kühlung bei einer Temperatur zwischen 2° und 0°C eine Lösung von 1.9 ml (0.02 Mol) Phosphoroxichlorid in 6 ml Toluol zugetropft. Man rührt 1 1/2 Std. bei Raumtemperatur und läßt über Nacht stehen. Man setzt anschließend eine Lösung von 5.2 g (0.02 Mol) 8-Methyl-6-phenyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol in 10 ml Toluol und 20 ml CH₂Cl₂ zu.
- 15 CH₂Cl₂ wird abdestilliert und das Reaktionsgemisch unter Rühren 8 Stunden bei einer Temperatur zwischen 75° und 80°C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und

zur Überführung in die freie Base mit 2 n NaOH und H₂O versetzt. Die wäßrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert, die CH₂Cl₂-Phase getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

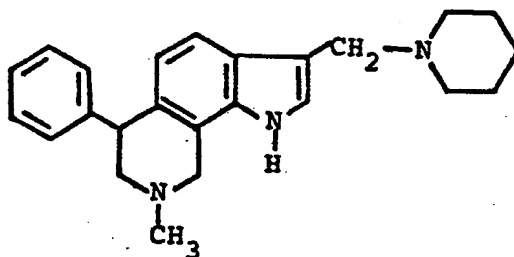
Den Rückstand chromatografiert man an Kieselgel 60 der

- 5 Fa. E. Merck, Darmstadt) mit einem Laufmittelgemisch aus CH₂Cl₂/MeOH (2 : 1) und an Aluminiumoxid (Aluminiumoxid 90 der Fa. E. Merck, Darmstadt) mit einem Laufmittelgemisch aus CH₂Cl₂ und MeOH (20 : 0,25). Das Produkt wird im Exsikkator über P₂O₅ im Wasserstrahlvakuum getrocknet.

- 10 Ausbeute: 3.5 g (52,8 %); FP (Mettler FP 61): 57.9°C.

Beispiel 6

3-(1-Piperidinylmethyl)-6-phenyl-8-methyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol



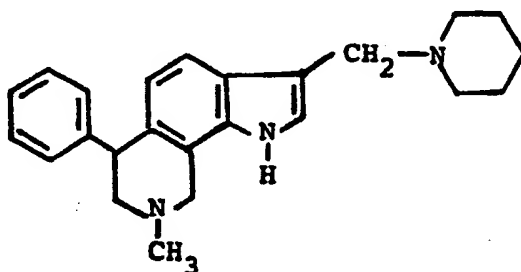
- 15 Eine eiskühlte Lösung von 1.51 ml (0.01524 Mol) Piperidin und 1.14 ml H₂O in 4.6 ml Essigsäure wird zusammen

- mit 1.14 ml (0.014 Mol) Formalin auf einmal unter Rühren und Stickstoffspülung zu 2.0 g (0.00762 Mol) 8-Methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol gegeben. Dann wird mit 2 n NaOH alkalisch gestellt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die CH_2Cl_2 -Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Den Rückstand chromatografiert man an Kieselgel (Kieselgel 60 der Fa. E. Merck, Darmstadt) mit einem Laufmittelgemisch aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ (15 : 6 : 0.5). Getrocknet wird das Produkt im Exsikkator über P_2O_5 im Wasserstrahlvakuum.

Ausbeute: 3.1 g (89.6 %); Fp (Mettler FP 61): 80,4°C.

Herstellung des Hydrochlorids

6 a



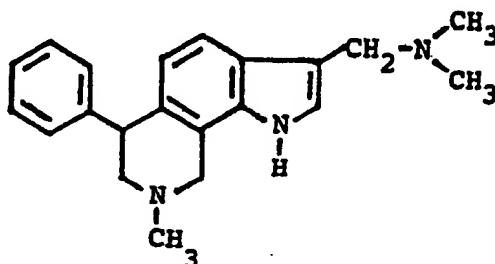
x 2HCl

- Die Base wird in MeOH mit 1 n wäBriger HCl in das Hydrochlorid übergeführt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird im Exsikkator über NaOH im Wasserstrahlvakuum bei 95°C getrocknet.

Ausbeute: 3.3 g (91,5 %); Fp (Mettler FP 61): 212.8°C.

Analog Beispiel 6 wurden hergestellt:

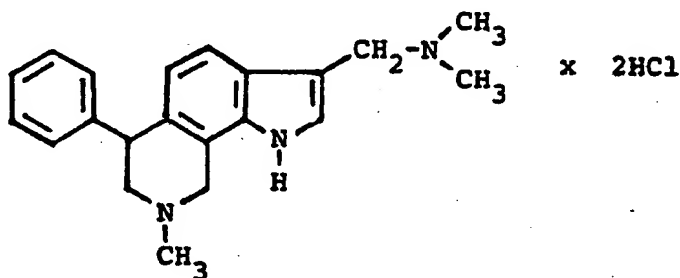
3-Dimethylaminomethyl-8-methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetra-
hydro-1H-pyrido[4,3-g]indol



5 Ausbeute: 78 % d. Th.; Fp (Mettler FP 61): 80.9°C.

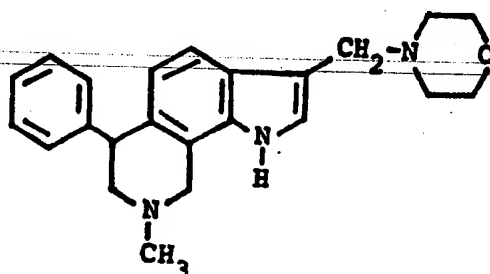
Herstellung des Hydrochlorids

6 b



Das Hydrochlorid wurde in MeOH mit 1 n wäßriger HCl erhalten. Fp (Mettler FP 61): 203°C.

3-(4-Morpholinylmethyl)-8-methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-a]indol



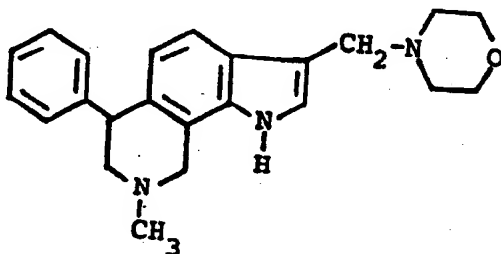
5 Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Kieselgel 60 der Fa. E. Merck, Darmstadt) mit einem Laufmittelgemisch $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ (15 : 6 : 0.5) chromatografiert und die Substanz im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 97.5 % d. Th.; Fp (Mettler FP 61): 77,3°C.

Herstellung des Hydrochlorids

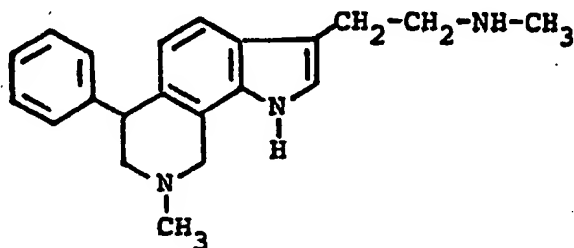
10

6 c

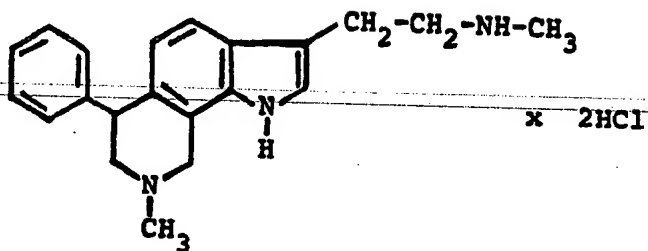


x 2 HCl

Das Hydrochlorid wurde in MeOH mit 1 n wäBriger HCl hergestellt. Fp (Mettler FP 61): 257°C.

Beispiel 73-Methylaminoethyl-8-methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol

- 5 Man legt 4.9 g (0.129 Mol) LiAlH_4 in der 69.5 ml abs. THF vor, leitet Stickstoff über und tropft innerhalb von 15 Min. unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemperatur eine Lösung von 11.3 g (0.0325 Mol) 3-(8-Methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol-yl)-2-oxo-essigsäure-methylamid in 50 ml abs. THF zu.
- 10 Anschließend erhitzt man 12 Std. am Rückfluß. Dann wird die Reaktionsmischung unter Kühlung und Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 10 ml H_2O in 40 ml THF versetzt. Den anorganischen Anteil saugt man ab und wäscht
- 15 den Filtrerrückstand gut mit CH_2Cl_2 . Anschließend engt man das Filtrat am Rotationsverdampfer ein und chromatografiert den Rückstand an Kieselgel (Kieselgel 60 der Fa. E. Merck, Darmstadt) über eine Säule mit einem Laufmittelgemisch aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ (15 : 10 : 0.5).
- 20 Ausbeute: 3.9 g (37 %).

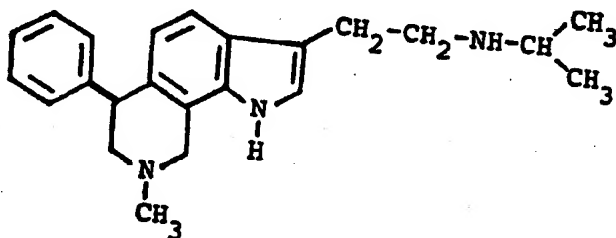
Herstellung des Hydrochlorids7 a

- Zur Herstellung des Hydrochlorids wird die Base in CH_2Cl_2 gelöst und die Lösung mit etherischer Salzsäure versetzt.
- 5 Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand mit Ether verrieben. Das HCl-Salz wird über NaOH bei 70°C im Wasserstrahlvakuum getrocknet.

Fp. (Mettler FP 61): 167.4°C .

Analog wurde hergestellt:

- 10 3-(Isopropylaminoethyl)-8-methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol

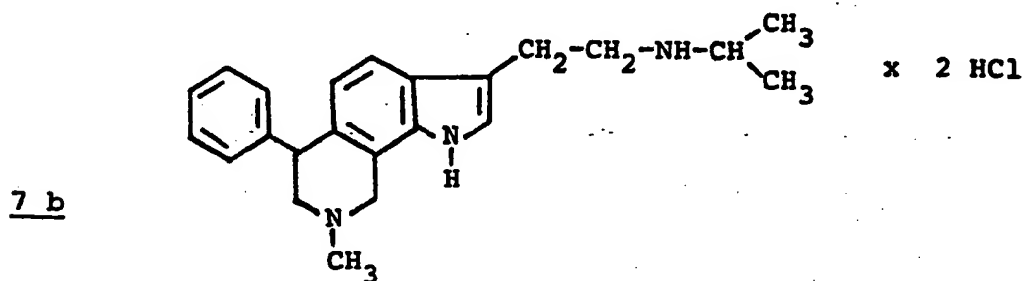


Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Kieselgel 60 der Fa. E. Merck, Darmstadt) chromatografiert unter Verwendung eines Laufmittelgemisches: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ (15 : 6 : 0,5). Anschließend wurde die Substanz im Exsikkator über

5 P_2O_5 im Wasserstrahlvakuum getrocknet.

Ausbeute: 65 % d. Th.

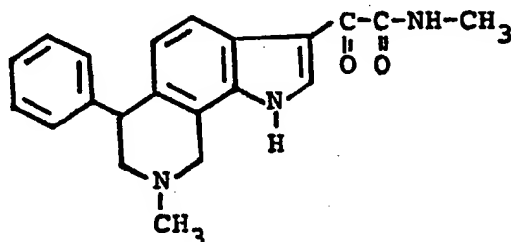
Herstellung des Hydrochlorids



10 Das Hydrochlorid wurde wie vorstehend beschrieben erhalten. Fp (Mettler FP 61): 223.5°C.

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

3-(8-Methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol-1-yl)-2-oxo-essigsäure-methylamid

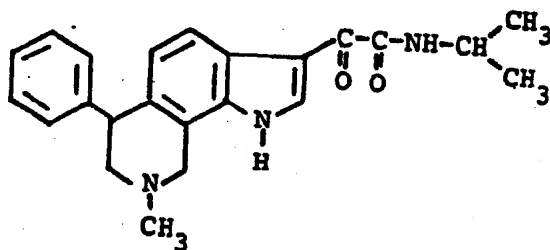


Zu 5.5 g (0.0397 Mol) K_2CO_3 in 78.5 ml abs. Dioxan gibt man 7.92 ml (0.0918 Mol) Oxalylchlorid und kühlt unter Feuchtigkeitsschluß auf 0°C. Nun wird unter Rühren innerhalb 30 Min. eine Lösung von 8-Methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol in 196 ml abs. Dioxan zugetropft und zur Vervollständigung der Reaktion 16 Std. bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend fügt man 10,9 g (0.0791 Mol) K_2CO_3 zu und läßt dann eine Lösung von 12.1 g (0.389 Mol) wasserfreiem Methylamin in 100 ml abs. Dioxan zutropfen und 2 1/2 Std. nachreagieren. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen; der Rückstand wird mit 150 ml H_2O versetzt und die wäßrige Phase mit 150 ml Diethylether ausgeschüttelt. Der unlösliche Substanzanteil wird abfiltriert, mit 50 ml CH_2Cl_2 gewaschen und über P_2O_5 bei 60°C im Wasserstrahlvakuum getrocknet.

Ausbeute: 10.1 g (74 %); Fp (Mettler FP 61): 224.7°C.

Auf analogem Wege wurde erhalten:

3-(8-Methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol-yl)-2-oxo-essigsäureisopropylamid

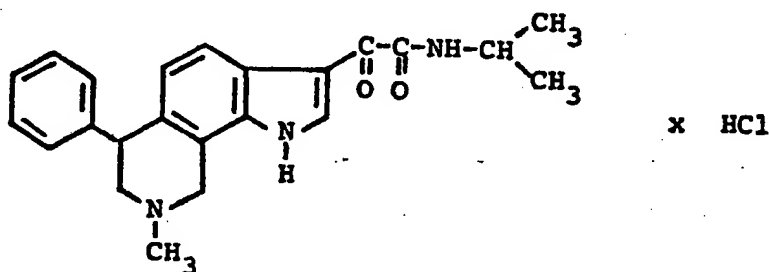


Das Rohprodukt wurde mit einem Laufmittelgemisch aus Essigsäureethylester und MeOH (9 : 1) an Kieselgel (Kieselgel 60 der Fa. E. Merck, Darmstadt) chromatografiert.

5 Anschließend wurde die Substanz über P_2O_5 im Wasserstrahlvakuum getrocknet.

Ausbeute: 65 % d. Th.

Herstellung des Hydrochlorids

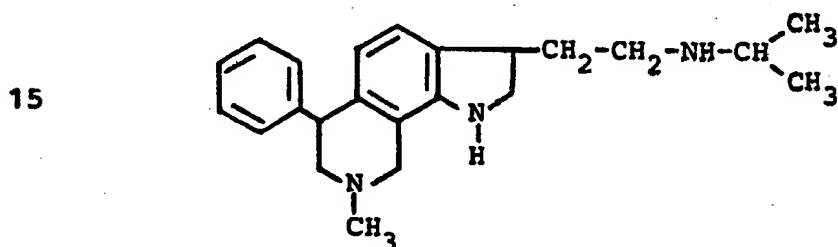


10 Das Hydrochlorid wurde hergestellt wie für die Salze des Beispiels 7 beschrieben.

Fp (Mettler FP 61): 257.6°C.

Beispiel 8

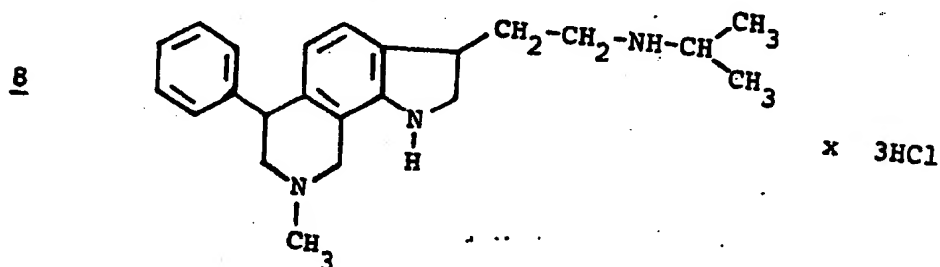
3-(Isopropylaminoethyl)-8-methyl-6-phenyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol



- 2.1 g (0.00604 Mol) 3-(Isopropylaminoethyl)-8-methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol werden in 25 ml (0.3275 Mol) Trifluoressigsäure unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß gelöst und anschließend bei
- 5 einer Temperatur von 0° - +2°C tropfenweise mit einer Lösung von 1.76 g (0.0241 Mol) Trimethylaminoboran in 10 ml THF versetzt. Man rührt 1 Std. bei 0°C nach, gibt dann wieder eine Lösung von 1.76 g (0.0241 Mol) Trimethylaminoboran in 10 ml THF hinzu und rührt 2,5 Std. nach.
- 10 Nun wird das Reaktionsgemisch mit 150 ml H₂O versetzt, mit NaOH auf pH 13 eingestellt und das sich abscheidende ölige Produkt mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die CH₂Cl₂-Phase wird mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel be-
- 15 freit. Der Rückstand wird zweimal an Kieselgel (Kieselgel 60 der Fa. E. Merck, Darmstadt) chromatografiert. Fließmittel: zuerst CH₂Cl₂/MeOH/N(C₂H₅)₃ (15 : 4 : 0.25), dann Diethylether/MeOH/N(C₂H₅)₃ (15 : 3 : 0.25).

Ausbeute: 1.3 g farblose sirupöse Substanz (61.5 %).

20 Herstellung des Hydrochlorids

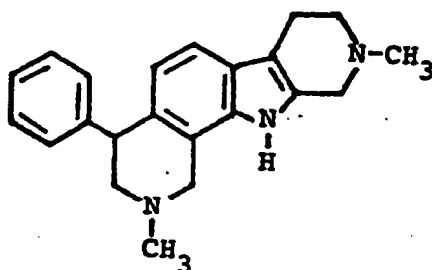


Das Hydrochlorid wurde erhalten wie im Beispiel 7 beschrieben.

Fp (Mettler FP 61): 223°C.

Beispiel 9

- 5 3,7-Dimethyl-9-phenyl-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-5H-
dipyrido[4,3-g:3',4'-b]indol

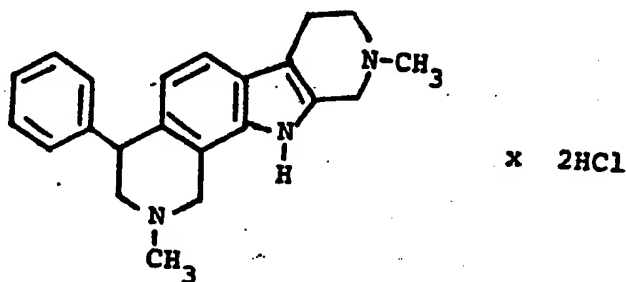


- 0.8 g (0.0025 Mol) 3-(Methylaminoethyl)-8-methyl-6-phenyl-
6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol, 0.23 ml (0.0028
10 Mol) 40 % Formalinlösung und 1.5 ml 0,1 n HCl (0.00015
Mol) werden mit 0.15 ml 1 n HCl (0.00015 Mol) versetzt
und anschließend 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die
sich bildende kristalline Substanz wird mit 2 ml Ethyl-
alkohol in Lösung gebracht und über Nacht stehengelassen.
15 Das Lösungsmittel zieht man am Rotationsverdampfer ab,
versetzt den Rückstand mit wäßriger KHCO_3 -Lösung und
extrahiert die wäßrige Phase mit CH_2Cl_2 . Die CH_2Cl_2 -Phase
wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Ro-
tationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird an Kiesel-
20 gel (Kieselgel 60 der Fa. E. Merck, Darmstadt) über eine

Ausbeute: 0.6 g (73 %).

5

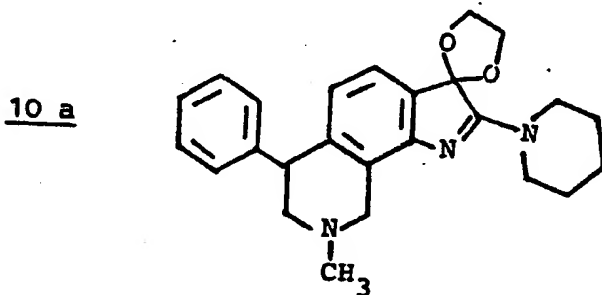
9



Fp (Micro-Kofler): 236° - 237°C.

10

2-(N-Piperidino)-3-ethylendioxi-6-phenyl-8-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-3H-pyrido[4,3-g]indol

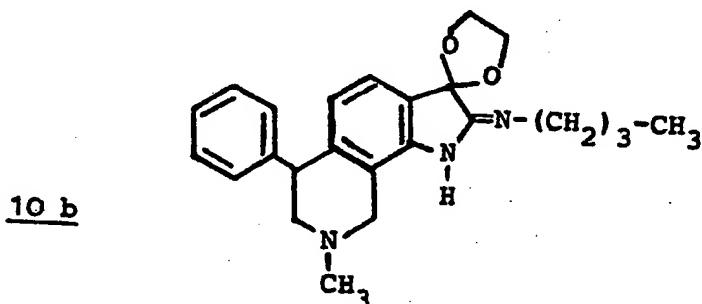


3.1 g (0.00879 Mol) 2-Thiono-3-ethylendioxi-6-phenyl-8-methyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol werden unter Rühren in 42.5 ml (0.429 Mol) Piperidin gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß und Stickstoffspülung 1 Std. auf 110°C erwärmt. Das überschüssige Piperidin wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand in CH₂Cl₂ gelöst und die CH₂Cl₂-Phase 3 mal mit H₂O ausgezogen. Man trocknet die organischen Phase über Na₂SO₄ und zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Den Rückstand chromatografiert man an Aluminiumoxid (Aluminiumoxid 90 der Fa. E. Merck, Darmstadt) mit einem Laufmittelgemisch aus Dichlormethan/ Methanol (20 : 0.05). Getrocknet wird die Substanz über P₂O₅ im Wasserstrahlvakuum.

15 Ausbeute: 1.1 g (24.5 %); Fp (Micro-Kofler): 215° - 216°C.

Analog Beispiel 10 wurde erhalten:

2-Butylimino-3-ethylendioxi-6-phenyl-8-methyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol



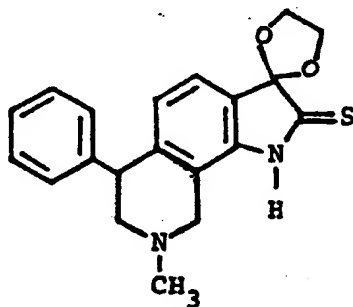
20 Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Kieselgel 60 der Fa.

E. Merck, Darmstadt) chromatografiert mit einem Laufmittelgemisch aus Essigsäureethylester und Methanol (9 : 1). Die Reinsubstanz wurde über P_2O_5 bei $60^\circ C$ im Wasserstrahlvakuum getrocknet.

5 Ausbeute: 49 % d. Th; Fp (Mettler FP 61): $87,3^\circ C$.

Herstellung der Ausgangsstoffe:

2-Thiono-3-ethylendioxi-6-phenyl-8-methyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-pyrido-[4,3-g]indol

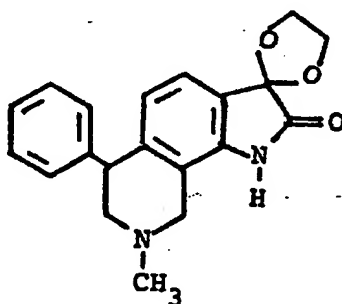


- 10 Eine Aufschlammung von 1.68 g (0.005 Mol) 2-Oxo-3-ethylendioxi-6-phenyl-8-methyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-pyrido-[4,3-g]indol und 1.0 g (0.0025 Mol) Lawesson-Reagenz in 10 ml abs. Toluol wird unter Feuchtigkeitsausschluß und Rühren 1 Std. am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung
- 15 befreit man anschließend am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel und chromatografiert den Rückstand an Kieselgel (Kieselgel 60 der Fa. E. Merck, Darmstadt) mit einem

Laufmittelgemisch aus CH_2Cl_2 und MeOH (20 : 1). Getrocknet wird die Substanz über P_2O_5 im Wasserstrahlvakuum.

Ausbeute: 0.85 g (49 %).

5 2-Oxo-3-ethylendioxi-6-phenyl-8-methyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol



- 20.6 g (0.0624 Mol) 8-Methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol-2,3-dion, 21 ml (0.374 Mol) Ethylen-glycol und 0.336 g (0.00176 Mol) Toluolsulfonsäure-(4)-monohydrat werden unter Rühren mit 100 ml Dichlorethan versetzt und 3.5 Std. am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit Eis versetzt und mit wäßriger KHCO_3 -Lösung auf pH 6.8 eingestellt. Man extrahiert mit CH_2Cl_2 , wäscht die CH_2Cl_2 -Phase mit H_2O , trocknet über Na_2SO_4 und zieht das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer ab. Den Rückstand chromatografiert man an Al_2O_3 (Aluminiumoxid der Fa. E. Merck, Darmstadt) mit einem Laufmittelgemisch aus Essigsäureethylester und MeOH (20 : 0.2). Die Substanz wird nach Verreiben mit

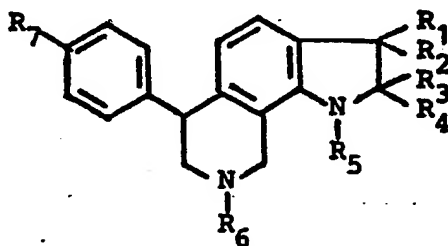
Essigsäureethylester / Petrolether kristallin. Sie wird
über P_2O_5 bei 80°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 12.5 g (59.5 %);

Fp (Mettler FP 61): 221.2°C.

Patentansprüche

1. Pyridoindole der allgemeinen Formel I



I

in welcher

5

R_1 für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl steht, welches gegebenenfalls durch den Rest $-N \begin{smallmatrix} R_8 \\ R_9 \end{smallmatrix}$ substituiert ist,

R_2 und R_3 für H stehen oder eine Bindung bilden, oder

10

R_1 und R_2 zusammen für O, $-O-CH_2-CH_2O-$, $-S-CH_2-CH_2-S-$ stehen,

R_4 für H oder den $-N \begin{smallmatrix} R_8 \\ R_9 \end{smallmatrix}$ -Rest steht oder

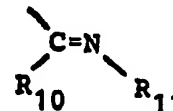
R_3 und R_4 für O stehen, oder

R_1 und R_4 Glieder eines N-haltigen Sechsrings sind und

R_8 und R_9 für H oder C_1 - C_4 -Alkyl stehen oder gegebenenfalls mit dem N-Atom einen heterocyclischen 5- oder 6-Ring bilden, der gegebenenfalls auch ein weiteres Heteroatom aus

5 der Reihe N, O oder S enthalten kann,

R_5 für H, C_1 - C_4 -Alkyl oder die Gruppe steht, oder



R_5 und R_3 eine Bindung bilden, und

10 R_{10} und R_{11} für C_1 - C_4 -Alkyl stehen oder Glieder eines N-haltigen 5- oder 6-Rings sind,

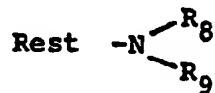
R_6 für H oder C_1 - C_4 -Alkyl steht und

R_7 für Halogen, insbesondere für F, Cl oder Br steht

15 sowie deren Säureadditionssalze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der

R_1 für H oder C_1 - C_3 -Alkyl steht, das durch den



substituiert ist, wobei

20 R_8 und R_9 unabhängig voneinander für H oder

C_1-C_4 -Alkyl stehen oder zusammen mit dem N-Atom einen Piperidin-, Pyrrolidin-, Morpholin- oder Piperazinring bilden,

R_4, R_5 für H stehen,

5 R_2 und R_3 für H stehen oder eine Bindung bilden,

R_6 für CH_3 und

R_7 für H oder F steht

sowie deren Säureadditionssalze.

10 3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der

R_1, R_4 und R_5 für H stehen,

R_2 und R_3 für H stehen oder eine Bindung bilden,

R_6 für CH_3 und

R_7 für F steht.

15 4. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1.

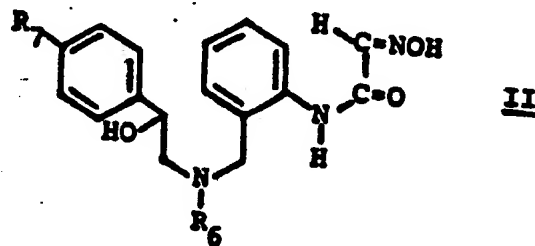
5. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 bei der Bekämpfung von Krankheiten.

6. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Beeinflussung des zentralen Nervensystems.

7. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 als Anxiolytika, Nootropika oder vorzugsweise als Antidepressiva.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Verbindungen der allgemeinen Formel II

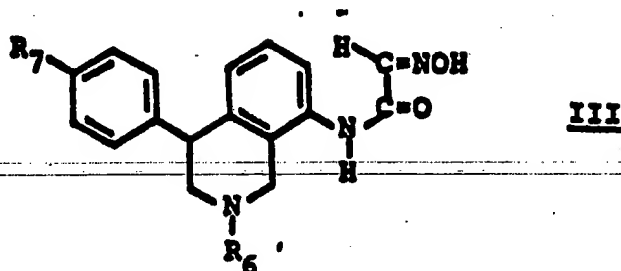


in der

R₆ und R₇ die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebene Bedeutung haben,

einer doppelten Ringschlußreaktion in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels unterwirft oder

b) Verbindungen der allgemeinen Formel III

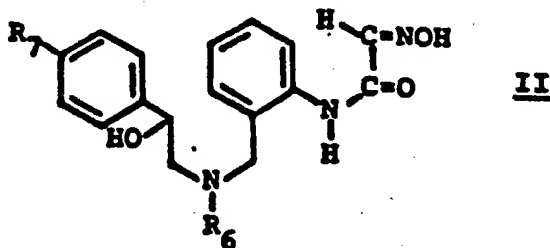


in der
R₆ und R₇ die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebene Bedeutung besitzen,

in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels cyclisiert

und die nach a) oder b) erhaltenen Isatine anschließend stufenweise reduziert.

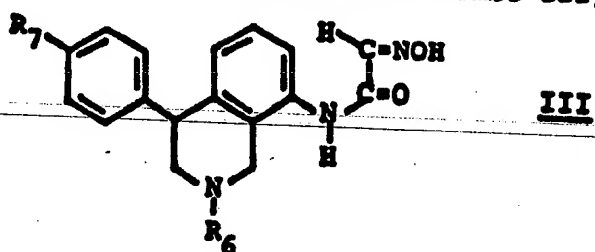
9. Verbindungen der allgemeinen Formel II,



in welcher

R₆ für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl und
R₇ für Wasserstoff oder Halogen, insbesondere für F, Cl oder Br steht.

10. Verbindungen der allgemeinen Formel III,



in welcher

R_6 für Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl und

R_7 für Wasserstoff oder Halogen, insbesondere für
F, Cl oder Br steht.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

0140070

Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 84110732.9
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 7)
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 86, Nr. 25, 20. Juni 1977, Columbus, Ohio, USA R. TACHIKAWA "Pyridoindole derivatives" Seite 611, Spalte 2, Abstract-Nr. 189 902k & Japan. Kokai 76, 118,799, 18. Oktober 1976 --	1,4	C 07 D 471/04 C 07 D 491/20 C 07 D 495/20 C 07 D 217/02 C 07 D 217/04 C 07 D 217/14 C 07 C 131/00 A 61 K 31/47
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 84, Nr. 11, 15. März 1976, Columbus, Ohio, USA S. NARUTO "Bischler-Napieralski reactions of N-(2-indolyethyl)-acetamide" Seite 440, Spalte 1, Abstract-Nr. 74 140b & Chem. Pharm. Bull. 1975, 23(12), 3184-8 --	1	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 7)
			C 07 D 471/00 C 07 D 491/00 C 07 D 495/00 C 07 D 217/00 C 07 C 131/00
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen. Vollständig recherchierte Patentansprüche: 1-4, 8-10 Unvollständig recherchierte Patentansprüche: - Nicht recherchierte Patentansprüche: 5-7 Grund für die Beschränkung der Recherche: Artikel 52(4) EPÜ: Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers			
Recherchenort WIEN		Abschlußdatum der Recherche 07-12-1984	Prüfer ONDER
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

0140070

Nummer der Anmeldung

EP 84110732.9

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
A	<u>DE - B2 - 2 424 372 (BASF)</u> * Patentanspruch *	9,10	
	--		
A,D	<u>DE - B2 - 1 670 694 (HOECHST)</u> * Formel I *	10	
	--		
A	R.C. ELDERFIELD "Heterocyclic Compounds", Band 3, 1952 JOHN WILEY & SONS, New York Seiten 208, 209 -----	8	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)